Lane Medical Library

Ueber einige

Antidote des Strychnin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe.

Vorgelegt

der hohen medicinischen Facultät zu Göttingen

von

Bernard Hessling

aus Ahlen.

GÖTTINGEN 1877.

Druck der Dieterichschen Univ.-Buchdruckerei.
W. Fr. Kaestner.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154024_0042

Die noch von Zeit zu Zeit öfter wiederkehrenden Strychninvergiftungen mit ihren äusserst schrecklichen und lebensgefährlichen Erscheinungen lassen gewiss den Wunsch berechtigt erscheinen nach einem Mittel, das im Stande wäre, entweder die Wirkungen des rasch tödtenden Giftes gänzlich aufzuheben, oder doch in seinen gefahrdrohenden Symptomen abzuschwächen. Im Laufe der Jahre sind nun auch die verschiedensten Mittel entdeckt und in mannichfacher Weise mit mehr oder weniger Erfolg gegen diesen Feind in's Feld geführt worden. Theils auf empirischen Wege, theils durch theoretische Deduktionen geleitet sind die verschiedenartigsten krampfstillenden Mittel in Anwendung gezogen, und haben damit angestellte Versuche auch mehrfach zu annehmbaren Resultaten geführt, obschon auch noch manch' frommer Wunsch unerreicht bleiben musste. Ein specifisches, dem Strychningift direkt entgegenwirkendes und dasselbe aufhebendes Antidot ist bis jetzt noch nicht gefunden worden. Es musste daher bei der Strychninvergiftung ausser zu den auf die Entfernung des Giftes aus dem Körper hinzielenden, vor allen zu den schlafmachenden und lähmenden Mitteln Zuflucht genommen werden, um einerseits durch dieselben die Reizbarkeit und Leitungsfähigkeit bestimmter Organe herabzusetzen und so die Erregung des vom Gifte betroffenen Organes zu verhindern, oder andererseits vielleicht auch eine schwächende Wirkung auf den Muskelapparat des Thorax auszuüben, um die Contraktion derselben weniger intensiv zu machen.

Von den in neuerer Zeit gegen Strychninvergiftungen empfohlenen Mitteln habe ich nun auf Veranlassung des Herrn

Professor's Th. Husemann einige ausgewählt, um deren Brauchbarkeit durch eine Reihe von Experimenten an Thieren zu erproben. Die Resultate dieser Versuche erlaube ich mir in vorliegneder Arbeit zu veröffentlichen, spreche aber an dieser Stelle zunächst meinen sehr verehrten Herrn Lehrer für die bei der Ausführung der Versuche mir zu Theil gewordene Leitung meinen herzlichsten Dank aus.

Chloral und Bromkalium.

Vor allem waren es zwei Zielpunkte, die mir zu den vorliegenden Versuchen Anlass gaben und deren Erreichung sowohl vom grössten Interesse, als besonderer praktischer Bedeutung wäre. Einmal nämlich würde es wichtig sein, die Mittel und Wege ausfindig zu machen, einer möglichst hohen und vielfach lethalen Dosis Strychnin durch ein entsprechendes Antidot seinen lebensgefährlichen Charakter zu nehmen, oder andererseits, wenn auch nur bei kleinen, aber die minimal lethale übersteigenden Dosen dieses Giftes die sehr beängstigenden und keineswegs ungefährlichen tetanischen Krämpfe fern zu halten.

Mit dem bis jetzt als zuverlässigsten und wirksamsten bekannten Antidot bei Strychninintoxikation, mit dem Cloral nämlich hat im vergangenen Jahre Professor Husemann eine Reihe von Experimenten angestellt und die Resultate derselben in seinen antagonistischen und antidotarischen Studien veröffentlicht [1]). In der erwähnten Abhandlung wurde dargethan, dass bei der Chloralbebandlung eine fünf- bis sechsfache minimal lethale Dosis Strychnin unschädlich gemacht werden kann, dass aber nur bei kleinen bis zur einfach lethalen Dosis Strychnin durch das Cloral die Krampfanfälle verhütet werden können. Bei höhern, als der sechsfachen lethalen Dosis konnte das Leben nicht gerettet werden, weil man alsdann so grosse Mengen des deprimirenden Antidot's nach und nach einführen musste, welche die lethale überstieg und so einen tödtlichen Ausgang erzeugte. In einer im Jahre 1875 von Amagat mitgetheilten Serie von

1) Archiv für experim. Pathologie u. Pharmacologie Bd. VI. Pg. 345—429.

Versuchen[1]) wird ein Fall erwähnt, in welchem ein Kaninchen die zehnfach lethale Dosis Strychnin mit Chloralbehandlung überstanden habe, welcher Fall jedoch wohl als Ausnahme zu bezeichnen sein dürfte. Die Zuverlässigkeit des Chloral gegen nicht allzugrosse Dosen Strychnin einestheils, und die grosse Gefährlichkeit desselben bei Einführung der lethalen Dosis anderntheils, machen es zu einem Bedürfniss, nach der Combination des Chloral mit einem andern Mittel umzublicken, das die hypnotische Wirkung des erstern zu verstärken im Stande wäre, aber ohne die tödtliche Wirkung desselben zu vermehren. In dieser Richtung ist denn auch der Vorschlag gemacht, das Chloral mit Bromkalium zu combiniren, um durch letzteres das Auftreten von Krämpfen zu verhüten, wenn die Wirkung des erstern Mittels schon nachgelassen habe. Ein amerikanischer Arzt Bivine theilt nämlich einen Fall von Strychninvergiftung mit, den er selbst mit Chloral und Bromkalium behandelte und von diesen Mitteln einen günstigen Erfolg gesehen zu haben glaubte[2]). Es sei mir gestattet, den interessanten Fall nach jener Mittheilung kurz wiederzugeben. Ein 16jähriges Mädchen hatte durch Vereitelung ihrer Liebe bewogen, in selbstmörderischer Absicht eine Quantität Strychnin zu sich genommen. In einer kleinen Flasche waren unbestimmbare Reste von dem Gifte zurückgeblieben; a little in the bottom and what stuck to the sides; dieselbe füllte das Mädchen mit Wasser, und trank den umgeschüttelten Inhalt aus etwa gegen 8 Uhr des Morgens. Ungefähr 20 Minuten später fiel die Person nieder; beim Versuche, weiter zu gehen, wurde sie immer steifer und verfiel bald in heftigen Tetanus. Von dieser Zeit an folgten sich Anfälle in unregelmässigen Zwischenräumen mit steigender Heftigkeit. Bald nachher hatte sie ihre That eingestanden. Man hatte ihr nun zunächst warme Milch und darauf eine Quantität Natr. bicarb. gereicht, auf welches Mittel hin sie um 11 Uhr und nochmals um 12 Uhr Erbrechen bekam, wonach die Tetanus-

1) Journal de Therapeutique 1875.
2) Philadelphia medical Times. Aug. 14, 1875.

anfälle an Heftigkeit nachzulassen schienen. Der Bericht erstattende Arzt kam erst um 12 Uhr 30 M. hinzu und fand das Mädchen mit ausgesprochenen Symptomen der Vergiftung; es war bei vollem Bewusstsein und klagte über Kopfschmerzen; in den übrigen Theilen des Körpers empfand es nur Schmerzen bei den Krampfanfällen. Bei der Untersuchung des Pulses trat ein heftiger Krampf ein. In der Meinung, die eingenommene Milch könne vielleicht die Absorption des Giftes verhindern, wurde dem Mädchen eine Dosis Acid. tannic. gereicht, welche sofort wieder erbrochen wurde; eine zweite Gabe behielt es bei sich. Die Krämpfe wurden bald heftig und allgemein, es traten Athembeschwerden ein. Alsdann bekam Patientin 40 Gran Chloralhydrat und $^1/_2$ Stunde später nochmals eine gleiche Dosis, wonach sie alsbald einschlief. Der Schlaf dauerte ungefähr eine Stunde; nach nochmaliger Einführung einer gleichen Menge Chloral trat wieder Schlaf ein, woraus die Person nach einiger Zeit gegen 8 Uhr Abends mit leichten Convulsionen erwachte. Der Arzt verschrieb nun eine Mixtur von 40 Gran Bromkalium und 10 Gran Chloral auf einen Esslöffelvoll, stündlich zu nehmen. Um Mitternacht wurde der Arzt wiedergerufen, weil der Zustand des Mädchens sich verschlimmert hatte. Als derselbe hinzukam, war die Person nach der dritten Dosis der verordneten Mixtur eingeschlafen; ihre Respiration betrug 18 in der Minute, der Puls 72 mit zeitweiligen Intermissionen. Nach $^3/_4$ Stunden erwachte sie wieder mit einem heftigen Anfall und gefährlicher Asphyxie. Jetzt wurde das Bromkalium allein versucht und bekam Patientin 2 Drachmen und 15 Minuten später noch einmal 2 Drachmen, ferner alle 15 Minuten 30 Gran, bis 6 Drachmen verbraucht waren. Dieses Mittel schien jedoch auf die Krämpfe keinen Einfluss zu üben, denn sie wurden häufiger und stärker. Nach einer Gabe von 40 Gran und 15 Minuten später noch 20 Gran Chloralhydrat trat nach wenigen Minuten wieder Schlaf ein, der 4 Stunden anhielt; Gegen Morgen erwachte Patientin mit einem leichten Anfall, der aber bei einem nothwendigen Transport in ein anderes Zimmer auf's äusserste gesteigert und mit hochgradiger Asphyxie begleitet war; nach

demselben blieb sie noch einige Zeit bewusstlos. Es wurden nun 80 Gran Bromkalium und 40 Gran Chloralhydrat gegeben und $^1/_2$ Stunde nachher noch 40 Gran Bromkalium und 10 Gran Chloral, worauf Beruhigung erfolgte. Nach der dritten Dosis, welche in letztgenannter Menge eine Stunde später verabreicht wurde, verfiel sie in einen 3stündigen Schlaf, nach welchem die Anfälle allmählig an Heftigkeit abnahmen.

Patientin nahm fernerhin, wenn sie erwacht, 30 Gran Bromkalium, und von Zeit zu Zeit, wenn es nöthig schien, eine Dosis Chloral als Schlafmittel. Als die Krämpfe nachliessen, wurde der Puls regelmässig und die Pupillen erweiterten sich. Das Mädchen war grösstentheils gelähmt, konnte die Zunge nicht ausstrecken, den Kopf nicht aufrecht halten und nichts mit den Händen fassen. Etwa 48 Stunden nach der Vergiftung begann die Lähmung sich zu verlieren; es traten noch wiederholt leichte Krämpfe ein, die mit Bromkalium behandelt wurden. Die Besserung schritt allmählig voran bis zur vollständigen Genesung. Der Berichterstatter glaubt, dass die Symptome durch verschiedene Ursachen verlängert worden seien, und schreibt der Milch und der Lösung von Natr. bicarb. eine Behinderung der Absorption zu. Ferner klagt er ihr nervöses Temperament, ihre ungünstigen Verhältnisse, schlechte Wohnung und Witterung, die mangelhafte ärztliche Beaufsichtigung und die Furchtsamkeit der Wärterinnen beim Gebrauch des Chloral's an. Die Beobachtungen führten dann den Arzt zu folgendem Schlusse:

„1. Das Bromkalium allein übte in den angewandten Dosen keinen Einfluss auf die Krämpfe aus, solange dieselben noch im Steigen waren; 2. Das Chloralhydrat allein schaffte Schlaf, wirkte aber nur als Hypnotikum, nicht als physiologisches Antidot; 3. Wenn beide Mittel zusammen gegeben wurden, hatten geringere Quantitäten von jedem eine wohlthuernde und dauerndere Wirkung; 40 Gran Bromkalium und 10—20 Gran Chloral beruhigten die Person, mehr, als 40 Gran Chloral oder 120 Gran Bromkalium allein gegeben. Die Unbestimmbarkeit der eingeführten Menge des Giftes, die Länge der Zeit vor der ärztlichen Hülfeleistung lassen unmöglich den Schluss ziehen,

dass das Gift würde den Tod herbeigeführt haben; jedenfalls aber war die Menge so gross, dass die Wirkungen höchst gefährlich erschienen, und zeigten die angewandten Mittel einen prompten und wohlthätigen Erfolg."

Auf Grundlage dieser eben erwähnten Erfahrungen empfiehlt also Bivine die combinirte Behandlung des Strychnin mit Chloral und Bromkalium; und es ist gewiss des Versuches werth, diese angeführten Thatsachen an Thieren zu prüfen, ob durch die Combination beider Mittel in Wirklichkeit das gewünschte Ziel der ungefährlicheren Behandlung der Vergiftung mit grossen Dosen Strychnin, oder das Hintanhalten von Krämpfen bei kleinern Mengen dieses Giftes zu erreichen sei.

Zunächst kommt es nun bei den Versuchen an auf die Feststellung der tödlichen Dosis der in Anwendung gezogenen Substanzen, wobei die Angaben von Professor Husemann in den oben angeführten Mittheilungen [1]) betreffs des Strychnin und Chloral nochmals vollkommen bestätigt wurden. In diesen Versuchen wurde für das Strychninum nitricum die minimal lethale Dosis auf 0,7 Mgr. angegeben, und fand ich dieselbe für das von mir in Anwendung gezogene Strychninum purum annähernd 0,6 Mgr. pro Kilo Körpergewicht. Diese Angaben stimmen auf geringe Differenzen mit denen von Falk jun. überein, und sind nach der Angabe von Bennet und Amagat jedenfalls nicht zu niedrig angenommen. Andere Experimentatoren, welche mit mehr oder weniger verunreinigten Strychnin gearbeitet haben, geben die lethale Dosis viel höher an, was natürlicher Weise nicht befremden darf. Das von mir benutzte Strychninum purum wurde aus hiesiger Rathsapotheke bezogen, in einer Lösung von 1:100 angewandt und die vollständige Reinheit desselben durch Versuche konstatirt. Für das in Anwendung kommende Chloralhydrat muss ein Unterschied gemacht werden zwischen starken und mehrfach verdünnten Lösungen, weil letztere besser resorbirt werden und also eine präcisere und exaktere Wirkung zeigen, als erstere, die wegen der kaustischen Wirkung eine

1) Antagonistische und antidotarische Studien Pg. 355.

subkutane Eiweiskragulation bedingen und somit resorbtionsunfähiger werden. Da ich aus diesem Grunde ebenfalls eine mehr diluirte Lösung, nämlich 1:10 anwandte, habe ich die, nach den von Professor Husemann mitgetheilten Versuchsresultaten auf 7—8 Dcgr. pro Kilo berechnete Dosis als zutreffend befunden. Für das Bromkalium liess sich die tödtliche Dosis nicht genau bestimmen, ist aber um weniges höher als beim Chloral und beträgt etwa 8—10 Dcgr. pro Kilo in der Solution von 1:10.

Bei der gleichzeitigen Anwendung des Chloral und Bromkalium; zweier in gleicher Richtung hypnotisch und lähmend wirkender Stoffe, werfen sich uns nun zunächst die Fragen auf: Welches sind die vereinten Wirkungen beider Substanzen? Können sich dieselben, beide in nicht lethalen Dosen gegeben, in ihrer tödtlichen Wirkung ergänzen und somit die Lebensgefahr bei der combinirten Anwendung steigern? Ferner ist andererseits das Bromkalium im Stande, den durch die Chloralgabe herbeigeführten Schlaf zu verlängern, die Anästhesie zu vervollständigen, oder die Reflexerregbarkeit herabzumindern? Zum Zwecke der Beantwortung dieser Fragen wurden folgende zwei Parallelversuche angestellt:

Ein Kaninchen von 1800 Gr. Körpergewicht mit 120 Respirationen bekommt um 2 h. 35 m. 1 Gr. Chloralhydr. — $^4/_5$ lethale Dosis —; gleich darauf noch 5 Dcgr. Bromkal. — etwa $^1/_3$ lethale Dosis — subkutan injicirt. Darauf fing die Respirationsfrequenz an abzunehmen und betrug dieselbe um 2 h. 45 m. 104, zu welcher Zeit man die Pupillen verengert und die Ohren stark injicirt fand. 2 h. 50 m. betrug die Resp. noch 80, als das Thier anfing zusammenzusinken, sich aber noch nicht anästhetisch zeigte. 3 h. war die Resp. schon auf 48 gesunken und ging allmählig noch bis 4 h. 10 m. auf 32 herunter, um sich von der Zeit an wieder langsam zu heben, bis sie 4 h. 40 m. wieder 48 betrug, wo das Thier den ersten Versuch machte, sich aufzurichten. 4 h. 45 m. nahm das Kaninchen eine immer geradere, wenn auch anfangs unsichere Haltung an; 5 h. war es schon ziemlich munter, reagirte auf alle Reize sofort und zeigte 60 Respirationen, die bis 6 h. schon auf 100 gestiegen war, als das Thier vollständig gesund im Zimmer herumlief:

Dasselbe Kaninchen wurde 8 Tage später, nachdem es sich hatte

vollständig erholen können, folgenden Versuche unterworfen. Bei einer Resp. von 128 bekam es um 2 h. 20 m. 1 Gr. Chloralhydr. in subkutaner Injektion, worauf es 2 h. 30 m. schon eine Resp. von 72 zeigte, die bis 2 h. 35 m. weiter bis auf 60 gesunken war, als das Thier auf die Seite fiel und einschlief. 2 h. 45 m. sah man deutlich Verengerung der Pupillen. Von 3 h. an wurde die Resp. auf 36 konstatirt, auf welcher Höhe sie bis 4 h. 20 m. verblieb, wo das Thier zuerst den Kopf und die Füsse bewegte und von welcher Zeit dasselbe sich bei allmählig steigender Resp. langsam erholte, bis es um 5 h. schon auf aller Art Reize reagirte und sich fortbewegte. Es blieb dann bis 6 h. noch etwas wackelig und unbeholfen, zeigte ungefähr 60 Resp. und fühlte sich kalt an. Im Uebrigen war es um diese Zeit wieder vollständig genesen und in normalem Zustande.

Vergleicht man nun die beiden vorstehenden Versuche mit einander, so ersieht man deutlich, dass durch das obendrein applicirte Bromkalium zunächst die schädlichen Wirkungen des Chloral nicht erheblich vermehrt werden. Will man das Sinken der Respirationen auf 32 als gefahrbringend betrachten, während im zweiten Falle ohne Anwendung des Bromkalium dieselbe nur bis 36 herunterging, so liegt doch darin kein bedeutender Unterschied. Dafür stieg dagegen auch im ersten Falle die Athmung wieder rascher zur normalen Frequenz. Ferner wurde durch das Bromkalium der Chloralschlaf nicht, wie erwartet wurde, verlängert, da derselbe in reichlich 2 Stunden vorüber ging und die Wirkung der beiden eingeführten Substanzen schon nach $2^1/_2$ Stunden fast vollständig verschwunden war, während in letzterem Falle die Dauer des tiefen Schlafes ebenfalls genau 2 Stunden betrug, aber das Thier zu seiner vollständigen Erholung etwas längere Zeit gebrauchte, welchen Umstand ich auf die verschiedenen äussern Temperaturverhältnisse zu schieben geneigt bin. In Betreff der Sensibilität muss ich bemerken dass dieselbe in keinem Falle jemals gänzlich geschwunden, wenn auch auf ein Minimum reducirt war. Ich bin daher ausser Stande, dem Bromkalium als Zusatz zum Chloral irgendwelche Wirkung, die von Bedeutung wäre, weder eine schädliche, noch eine günstige, vorderhand zuzuschreiben.

Nach diesen Versuchen wurde mit den eigentlichen Experimenten begonnen, die den Inhalt des ersten Theiles dieser Arbeit bilden sollten, und zunächst der erste Hauptpunkt in's Auge gefasst, ob nämlich durch combinirte Darreichung von Chloral und Bromkalium höhere Dosen Strychnin unschädlich zu machen seien. Ich habe schon erwähnt, dass Professor Husemann in seinen Versuchen bei 6fachlethaler Dosis und Amagat in einem Falle bei 10fach lethaler Dosis Strychnin die Thiere bei blosser Anwendung des Chloral gerettet sahen. Dieses bestimmte mich, auch mit der 10fachen Dosis Strychnin zu beginnen, und habe ich mit grössern oder geringern Abänderungen eine Reihe von Versuchen angestellt, die ohne wesentliche Unterschiede zu demselben Resultate führten und von denen ich einige Protokolle kurz Folgen lasse.

Ein Kaninchen, 2000 Gramm schwer, bekommt bei einer Resp. von 180 um 2 h. 39 m. 5 Dcgr. Bromkalium und 5 Dcgr. Chloralhydrat subkutan injicirt. 2 h. 40 m. werden 12 Mgr. Strychnin—10-fach tödliche Dosis — und gleich darnach noch 3 Dcgr Chloral gegeben. Das Thier verkroch sich in eine Ecke des Zimmers und bekam schon 2 h. 45 m. einen heftigen Anfall von 15 Sek. Dauer, dem sofort ein 2ter und 3ter von wenig längerer Dauer folgten. Die Resp. sank darauf bis 120; ein 2 h. 47 m. eintretender Anfall, der 1 Minute währte, machte dem Leben des Thieres ein Ende.

Die sofort folgende Sektion liess die Lungen sehr retrahirt erscheinen; das Herz, die Leber und Nieren waren stark hyperämisch; das Herz schlug nach Eröffnung des Thorax noch längere Zeit fort.

Gleichzeitig mit dem vorhergehenden Versuche war noch ein anderer angestellt worden.

Einem 2500 Gramm schweren Kaninchen mit 168 Resp. wurde 2 h. 30 m. 5 Dcgr. Bromkalium und 5 Dcgr. Chloralhydrat injicirt. 2 h. 32 m. erhielt das Thier 15 Mgr. Strychnin — 10fach lethale Dosis — und gleich darauf noch 2,5 Dcgr. Chloralhydr. 2 h. 36 m. trat schon der erste Anfall ein, wobei das Thier vom Tische auf den Boden stürzte; diesem folgten innerhalb 2 Minuten noch 3 weitere Anfälle von je 30 Sek. Dauer. Die Resp. fing jetzt an zu sinken und betrug 2 h. 40 m. noch 80. Es folgten dann anfangs noch fast alle Minute ein längerer Anfall, etwa 20 bis 30 Sek. während; später dagegen traten mit kurzen Intervallen abwechselnd tetanische Krämpfe und Zuckungen ein, wobei die Resp., welche allmählig mühsam wurde

bis 3 h. auf 44 herabsank, um welche Zeit das Thier sein Leben beschloss.

Die Sektion ergab dieselben Resultate, wie im vorhergehenden Falle, nur zeigten die Lungen in ihren untern Lappen einzelne kleinere Ecchymosen.

So wenig befriedigend nun auch die Resultate beider vorhergehenden Versuche waren, indem nicht nur nicht die Krämpfe verhindert, sondern nicht einmal das Leben erhalten werden konnte, so durften sie doch von vornherein nicht muthlos machen, da einestheils wohl nicht die genügende Menge Chloral oder Bromkalium in Vergleich zu dem Körpergewicht und der Menge des angewandten Strychnin gegeben sein konnte, anderntheils auch das Gift und die Gegengifte fast gleichzeitig eingeführt wurden, und somit offenbar von der vielfach tödlichen Dosis Strychnin eher als von dem Chloral und Bromkalium die nöthige Menge resorbirt werden und zur Wirkung kommen konnte. Es wurden daher mit Modifikationen in Bezug auf Zeit und Menge des eingeführten Antidots noch weitere Versuche unternommen.

Ein Kaninchen von 1250 Gramm Körpergewicht mit 160 Resp. bekam um 2 h. 30 m. 4 Dcgr. Chloralhydr. und 5 Dcgr. Bromkalium in subkutaner Injection. 2 h. 35 m. wurden dann 7,5 Mgr. Strychnin — 10fach lethale Dosis — und noch 2 Dcgr. Chloralhydr. gegeben. Die Respirationsfrequenz sank bis 2 h. 40 m. schon auf 80. 2 h. 42 m. ereignete sich ein erster intensiver Anfall, der 1 Minute währte, dem fast alle Minute ein neuer ungefähr 30 Sek. dauernder Anfall folgte, so dass bis 3 h. schon 16 solche Anfälle notirt wurden, zwischen denen die Resp. auf der Höhe von 72 bis 88 verblieb. Von dieser Zeit an wurden die Anfälle heftiger und länger, etwa 45 Sek. anhaltend, und traten solche beinahe alle $1^1/_2$ Minuten ein. 3 h. 30 m. wurde nach dem 36sten längern Anfalle bei immer gleichbleibender Resp. in den Zwischenräumen und also eine Stunde nach Einführung der Strychningabe noch 2 Dcgr. Chloral gegeben, worauf fortwährend noch längere und abwechselnd kürzere Anfälle folgten. 3 h. 50 m. betrug die Resp. noch 80, weshalb ich mich entschloß nochmals 3 Dcgr. Bromkal. und 10 Minuten später 2 Dcgr. Chloral zu injiciren, wonach bis 4 h. 3 m. ein Abfall der Resp. bis auf 60 wahrgenommen wurde. Es sind fortwährend Tetanusanfälle eingetreten von 20—45 Sek. Dauer, mit denen kürzer

währende abwechselten, bis 4 h. 15 m. bei vorhergehender Resp. von 72 nach dem 60sten längern Anfalle der Tod erfolgte.

Die Sektion ergab Hyperämie in Herz, Leber und Nieren, die Lungen kollabirt und linkerseits blutige Fibringerinsel in der Pleurahöhle.

Auffallend muss es doch in dem vorhergehenden Falle entschieden erscheinen, dass bei so heftigen 60 längeren und vielen kürzeren Anfällen das Leben noch so lange erhalten blieb. Vergleicht man diesen Versuch mit den beiden vorhergehenden, so wird man der höhern Dosis Chloral und dem längern Zwischenraume zwischen Einführung des Chloral und Strychnin unzweifelhaft eine günstige Wirkung zuschreiben müssen. Es fordert daher dieser Versuch um somehr dazu auf, bei solch' hohen Dosen Strychnin auch fast an die minimal lethale Dosis Chloral heranzugehen und noch längere Zeit vor Einführung des Strychnin verstreichen zu lassen. Im vorstehenden Falle war noch keineswegs die lethale Dosis Chloral angewandt, denn die zuerst applicirte 6 Dcgr. stellen annähernd nur $^1/_2$ bis $^2/_3$ derselben dar, und die erst 1 resp. $1^1/_2$ Stunden später eingeführten 4 Dcgr. wird man wohl nicht anders, als für einen theilweisen Ersatz der bis dahin schon ausgeschiedenen und unwirksam gemachten ersten Chloralgabe ansehen können.

Einem Kaninchen, das 1700 Gramm wog und 140 Resp. zeigte, wurde 2 h. 35 m. 6 Dcgr. Bromkal. und gleich darauf 6 Dcgr. Chloralhydr. subkutan gegeben, wonach die Respirationsfrequenz abnahm und 2 h. 53 m. noch 80 betrug, als dem Thiere 1 Ctgr. Strychnin — 10fach tödtliche Dosis — und ferner sofort 4 Dcgr. Chloral injicirt wurde. 2 h. 59 m. zeigte sich ein Anfall von 30 Sek. Dauer, dem bis 3 h. 6 m. noch 5 andere folgten, die je etwa 10 Sek. anhielten. Darauf trat Ruhe ein, wobei die Resp. bis 68 herunterging, die aber um 3 h. 40 m. durch einen 15 Sek. währenden Anfall unterbrochen wurde, weshalb das Thier noch 2 Dcgr. Chloral injicirt bekam. Von jetzt wechselten einzelne leichte Zuckungen mit kurzen Stosskrämpfen ab; es wurden dann 4 h. 15 m. wieder 2 Dcgr. Bromkal. und nach einem intensiven Anfalle bei einer Resp. von 72 um 4 h. 30 m. noch 2 Dcgr. Chloral gegeben. Die kurzen Zuckungen dauerten noch fort, wobei die Resp. stets auf der Höhe von 72 bis 80 blieb, was mich verleitete, noch fernerhin 3 Dcgr. Chloral

und 2 Dcgr. Bromkal. zu reichen. Das Thier bekam auch noch nachdem die gewohnten Zuckungen, Stosskrämpfe und abwechselnd einige Anfälle von 10 bis 15 Sek. Dauer. Als allmählig das Aufwachen und damit das Eintreten schwererer Tetanusanfälle befürchtet wurden, veranlasste mich die konstant auf der Höhe von 72—80 verharrende Respirationszahl, dem Thiere 3 Stunden nach der Einführung der ersten Gabe um 5 h. 35 m. noch 2 Dcgr. Chloral zu geben. Um 5 h. 50 m. trat dann noch ein Anfall von 15 Sek. ein. Die Resp., welche um 6 h. noch 80 betrug, ging von da an nach und nach herunter bis 6 h. 30 m. auf 52, wo das Thier zu Grunde ging. —

In der letzten halben Stunde waren nur 3 leichte Zuckungen bemerkt.

Bei der Sektion zeigten sich die Lungen sehr blutreich und nicht kollabirt; das Herz stand in Diastole still; die Leber war sehr blutreich und an einzelnen Stellen verfettet; die Nieren gleichfalls hyperämisch.

In diesem Falle war nun Dank der grossen Chloralgabe eine bedeutende Abnahme der Krampfanfälle zu konstatiren. Der längere Zwischenraum vor Einführung des Strychnin schien die Wirkung zu haben, die einzelnen Anfälle in ihrer Heftigkeit und Dauer durch den schon tiefern Schlaf zu vermindern, konnte aber das Eintreten derselben nach der gewöhnlichen Zeit von etwa 5 Minuten nicht verhindern. Durch die beständig hohe Respirationsfrequenz verleitet, und im Glauben, die zuerst eingeführten Chloralgaben könnten ausgeschieden sein, wurde nach und nach im Ganzen 2 Gramm Chloral gegeben, welche Menge etwa die $1^1/_2$fach lethale Dosis repräsentirt. Während nun die eigentlichen tetanischen Anfälle durch die grosse Menge Chloral an lebensgefährlicher Dauer und Stärke bedeutend verringert wurden im Vergleich zu den vorigen Versuchen, musste man hier leider das Thier an Chloralismus zu Grunde gehen sehen. Man könnte nun geneigt sein, hierin eine Wendung zum Bessern zu erblicken und hoffen, durch grössere Vorsicht im Gebrauch des Chloral doch noch einmal das gewünschte Ziel zu erreichen, wird aber bei den grössten Dosen Strychnin im Verlauf des Experiments doch die Chloralgabe nur wenig über die minimal lethale Dosis steigern dürfen. Mit allen durch die Reihe der

Versuche erlernten Vorsichtsmassregeln stellte ich denn noch einen letzten Versuch dieser Art an.

Ein Kaninchen 1900 Gramm schwer mit 160 Resp. erhielt in subkutaner Injection um 2 h. 30 m. 6 Dcgr. Bromkal. und gleich nachher 8 Dcgr. Chloralhydr., wonach die Resp. bis 2 h. 50 m. auf 80 heruntersank. 2 h. 55 m. wurde 1 Ctgr. Strychnin — 10fach lethale Dosis — und darauf 3 Dcgr. Chloral injicirt. Um 3 h. war das Thier eingeschlafen und zeigte 60 Resp. wurde jedoch schon 3 h. 8 m. von einem 15 Sek. währenden Anfall in seiner Ruhe gestört, dem bis 3 h. 36 m. noch 3 ähnliche Anfälle folgten. Die Resp., welche kurz nach den Anfällen etwas höher war, hielt sich sonst auf der Höhe von 64 längere Zeit. Es folgten dann anfangs spärlicher, nachher häufiger Anfälle, die 30 bis 40 Sek. anhielten. Weil das Thier die tödtliche Dosis Chloral noch nicht erreicht hatte, bekam es 4 h. 50 m. noch 2 Dcgr., wonach die Anfälle für einige Zeit etwas an Dauer und Heftigkeit abnahmen, die aber bald wieder mit längeren, etwa 40 bis 45 Sek. währenden schweren Anfällen wechselten. Um 5 h. 45 m. waren schon über 20 grössere Anfälle beobachtet und in der letzten Zeit die Resp. auf der Höhe von 72 —80 verblieben, weshalb nochmals 2 Dcgr. Chloral gegeben wurde. Darnach dauerten die Anfälle in gewohnter Weise fort; etwa alle 5 bis 8 Minuten trat ein solcher ein, bald von kürzerer, bald von längerer Dauer, bis 8 h. 25 m. der 48ste längere Anfall verzeichnet wurde. Die Resp., welche nach demselben zuerst noch gestiegen war und 8 h. 35 m. 96 betrug, sank jetzt schnell bis 8 h. 40 m. auf 24 herab, und es erfolgte nach einigen Zuckungen der Kiefermuskeln um 8 h. 45 m. der Tod des Thieres.

Die nachfolgende Sektion zeigte das Herz und die Lungen sehr bluthaltig, letztere nicht kollabirend. Die Leber und Nieren waren ebenfalls stark hyperämisch und gewahrte man an ersterer einzelne hellere verfettete Stellen.

In diesem vorhergehenden Falle, wo die lethale Dosis Chloral mit den eingeführten 15 Dcgr. wohl nur eben erreicht, jedenfalls aber bei den spätern Darreichungen schon von der ersten Gabe etwas ausgeschieden war, und ferner der tödtliche Ausgang nicht unmittelbar nach einem Anfalle erfolgte, wird man wohl nur einen Tod durch Erschöpfung annehmen können. Durch diesen Versuch sehen wir also, dass es auch bei den besten Vorsichtsmassregeln nicht möglich sein wird, ein Thier

von der 10fach tödlichen Dosis Strychnin auf irgend eine Weise zu retten. Wird bei solch' hohen Dosen die antidotarische Gabe Chloral nicht bis zur fast lethalen Dosis gesteigert, so geht das Thier an den heftigsten tetanischen Krämpfen zu Grunde, weil kleinere Dosen nicht im Stande sind, die Wirkung des Strychnin genügend niederzudrücken. Wird dagegen das Chloral in einer höhern bis zur fast lethalen Dosis angewandt, so wird das Thier längere Zeit am Leben erhalten, die Anfälle auch wohl zeitweilig etwas abgeschwächt, aber schliesslich erliegt doch das Thier der Erschöpfung. Will man endlich durch mehr, als die lethale Dosis, Chloral die Strychninkrämpfe bezwingen, so kann man durch wiederholte Darreichung kleiner Mengen den Tod an Strychnismus wohl vermeiden, wird auch vielleicht durch die bedeutende Abschwächung und Verminderung der Anfälle das Thier nicht so leicht erschöpfen, aber in diesem Falle schliesslich dem Chloraltode um so sicherer anheimfallen lassen. Kurz man verfällt nur mit äusserst seltenen Ausnahmen einer dieser drei Todesarten, unter denen man nach Belieben wählen kann, und es ist daher mit Bestimmtheit auszusprechen, dass eine 10fach tödliche Dosis Strychnin durch die Behandlung mit Chloral, auch mit Zusatz von Bromkalium auf keine Weise unschädlich zu machen ist.

Wo es dennoch vorkommt, wie in dem von Amagat angegeben Falle, den ich schon anfangs als Ausnahmefall bezeichnete, muss man wohl eine besondere Widerstandsfähigkeit der Versuchsthiere annehmen, wie ich durch einen in der Reihe meiner eigenen Versuche vorgekommenen Fall zu bekräftigen im Stande bin.

Ein Kaninchen, welches 160 Gramm wog, bekam eine subkutane Injektion von 5 Dcgr. Bromkal. und 3 Dcgr. Chloralhydr. um 2 h. 35 m. 2 h. 40 m. wurde demselben 1 Ctgr. Strychnin — 10fach lethale Dosis — und sofort darnach noch 4 Dcgr. Chloral gegeben. Das Thier blieb ruhig sitzen; die Resp. gingen herunter bis 2 h. 50 m. auf 52, wo das Thier den Kopf auf den Tisch gesenkt hatte und einschlief. 3 h. 15 m. fiel es langsam auf die Seite, ohne Krampf zu bekommen und blieb ruhig liegen. Die Resp. war auf 40 bis 44 gesunken und blieb längere Zeit auf dieser Höhe. 4 h.

bekam es Zittern zuerst in den Ohren, dann in den Extremitäten; 4 h. 18 m. machte es einen Versuch sich aufzurichten und fing die Resp. an, sich allmählig wieder etwas zu heben. Beim 4ten Versuche, sich gerade zu richten, bleibt es auf dem Bauche sitzen, behält aber noch einige Zeit eine unsichere, wackelige Haltung, reagirt nur langsam auf äussere Reize, bis es gegen 5 h. bei 60 Resp. auf jeder Art Anregung exakte und normale Bewegungen ausführt und munter im Zimmer umherläuft.

Mit diesem Versuche hätte das grosse Räthsel über die Behandlung einer 10fachen tödtlichen Dosis Strychnin gelöst erscheinen können, wenn nicht die übrigen Versuche mich rasch eines andern belehrt hätten. Es wurde daher dasselbe Thier 14 Tage später folgendem Controlversuche unterworfen:

Es wurde demselben um 3 h. 1,2 Mgr. Strychnin — etwa $^5/_4$ lethale Dosis — injicirt. Darauf traten um 3 h. 8 m. ein paar leichte Zuckungen und 3 h. 10 m. ein starker tetanischer Anfall ein von 1 Minute Dauer, wonach das Thier keuchend zu inspiriren begann, kurz darauf folgten noch mehrere intensive Zuckungen. 3 h. 15 m. betrug die Resp. 144, als wieder ein Anfall erfolgte, der nach 30 Sek. vorüberging. 3 h. 20 m. richtete sich das Thier auf, ohne einen Anfall zu bekommen; es verhielt sich dann ruhig, wobei die Resp. herabging auf 88. 4 h. spitzte es die Ohren, erschien ganz munter und fing an, im Zimmer umherzulaufen: die Resp. stieg dann alsbald wieder auf die normale Höhe.

So auffallend auch der erste dieser beiden Versuche erschien, so leicht war er durch den letzten erklärt; denn offenbar hatte die grosse Widerstandsfähigkeit des Thieres dasselbe unter dem günstigen Einflusse der Antidote die hohe Dosis Strychnin überstehen lassen.

Nachdem nun der erste Theil der gestellten Aufgabe mit einer Anzahl negativer Resultate, welche den gehegten Hoffnungen nicht entsprachen, soweit gelöst war, dass es mir mit der grössten Sicherheit als eine Unmöglichkeit erschien, bei so hohen Dosen Strychnin durch die Combination von Chloral und Bromkalium das Leben der Thiere zu retten, wurde zur Beantwortung des andern Theils der Frage geschritten, ob nicht vielleicht bei geringern Dosen Strychnin durch die Anwendung dieser Mittel die Krampfanfälle zu vermeiden seien. Es wurden daher

zunächst Versuche angestellt mit 5 bis 6fachen Dosen Strychnin, bei welchen nach Ausweis der von Professor Husemann angestellten Versuche mit einfacher Chloralbehandlung das Leben mit mässiger Sicherheit zu erhalten ist. Ich will hier zunächst das Resultat eines derartigen Versuches anführen. —

Ein 1300 Gramm schweres Kaninchen mit 168 Resp. erhielt 3 h. 30 m. 5 Dcgr. Bromkal. und darauf 5 Dcgr. Chloral subkutan injicirt, wonach die Resp. allmählig sank und 3 h. 50 m. noch 96 gezählt wurden, als dem Thiere 4 Mgr. Strychnin und noch 1 Dcgr. Chloral verabreicht wurde. Dasselbe sank dann langsam zusammen und zeigte 4 h. nur noch 48 Resp. 4 h. 2 m. erfolgte ein Anfall von 5 Sek. Dauer, wobei das Thier umfiel und liegen blieb. Die Resp., welche nach dem Anfalle gestiegen war, sank bis 4 h. 28 m. wieder auf 48; alsdann erfolgte ein Anfall von 15 Sek. Dauer, dem 4 h. 45 m. noch ein ebensolcher folgte, wesshalb noch 1 Dcgr. Chloral gegeben wurde. Im fernern Verlauf bekam es anfangs in längern, später in kürzern Zwischenräumen sich wiederholende oft sehr starke und langdauernde Anfälle, nach denen das Thier einige Male unter heftigem Geschrei wieder zu inspiriren begann. 5 h. 45 m. wurden nach dem 6ten Anfalle, der erst nach 45 Sek. vorüberging, nochmals $1^1/_2$ Dcgr. Chloral injicirt. Von dieser Zeit an folgten sich die Anfälle in kürzern Zeiträumen und währten insgemein 40 bis 50 Sek., zwischen denen die Resp. nicht wieder unter 96 bis 100 herabsank. Als 7 h. 30 m. noch die Anfälle fortdauerten und Lebensgefahr befürchtet wurde, bekam das Thier noch 2 Dcgr. Chloralhydr. und 1 Decg. Bromkalium. Bald darauf folgten noch 2 intensive, 30 Sek. währende Anfälle und endlich um 7 h. 45 m. machte das Thier bei 96 Resp. den ersten Versuch sich aufzurichten. Es blieb in Folge des letzten Chloral noch längere Zeit schläfrig und matt, hatte sich aber um 9 h. wieder in etwa erholt.

Dieser Fall zeigte trotz der angewandten grossen Chloralmenge 16 längere sehr schreckliche Anfälle, so dass weit entfernt, die Krämpfe fern zu halten bei solchen Dosen, das Thier vielmehr lange Zeit in höchster Lebensgefahr schwebte. Dieser Umstand, der in Vergleich zu den von Professor Husemann angeführten Versuchen, wo nur etwa 5 bis 6 bemerkenswerthe Tetanusanfälle verzeichnet wurden, höchst auffallend erscheinen muss, lässt sich wohl nicht anders, als durch eine eigenthümliche Wirkung des beigefügten Bromkalium erklären, auf welche

Thatsache ich weiter unten noch zurückkommen werde. Um nun den Versuch zu vervollständigen, ob es nicht doch bei kleinern Dosen Strychnin noch immerhin möglich sein werde, von der Anwendung des Bromkalium einen Erfolg zu erzielen, wurde fernerhin mit kleinen Dosen experimentirt und hierbei um so eher ein günstiger Effect erwartet, als es Professor Husemann ja schon gelungen war, bei einfacher Chloralbehandlung eine etwas mehr als einfach lethale Dosis Strychnin ohne tetanische Anfälle vertragen zu sehen.

Ein Kaninchen, 1000 Gramm schwer, erhielt 4 h. 12 m. 4 Dcgr. Bromkal. und 4 Dcgr. Chloral, darauf um 4 h. 15 m. 1,2 Mgr. injicirt und kurz nachher noch 2 Dcgr. Chloral verabreicht. Die Resp. sank rasch auf 50 und gegen 4 h. 25 m. schon auf 40, als das Thier umfiel und unbeweglich liegen blieb. 4 h. 40 m. zeigte dasselbe nur mehr 32 Resp., welche aber nach einigen leichten Zuckungen, die sich einstellten, gleich wieder auf doppelte Höhe stiegen, um dann allmählig wieder abzunehmen. Dieselben betrugen um 5 h. nur mehr 20, wurden schwächer und mit Trachealrasseln verbunden, erhoben sich dann zeitweilig wieder, um gegen 6 h. sogar auf 16 in 1 M. herabzusinken. Mitunter setzte die Athmung sogar aus und musste dieselbe durch verschiedene Manipulationen wieder in Gang gebracht werden. Allmählig aber bei langsam sich hebender Resp. fing das Thier an, indem es vor Kälte geschützt wurde, sich immer mehr zu beleben bis zur completen Genesung.

In einem andern Falle wurde einem Kaninchen von 900 Gramm Körpergewicht um 3 h. 30 m. 5 Dcgr. Bromkal. und 3 Dcgr. Chloral verabreicht. Die Resp., welche zu Anfang nur 90 betragen hatte, verminderte sich bis 3 h. 45 m. auf 56, als dem Thiere 1 Mgr. Strychnin gegeben wurde. Das Thier gerieth in Schlaf und zeigte eine Resp. von 48, als es 4 h. 15 m. von 30 Sek. dauernden Anfalle überrascht wurde, dem 5 h. 20 m. ein zweiter von 70 Sek. Dauer folgte. Zwischen den Anfällen und auch nach dem letztern betrug die Respirationsfrequenz 32 bis 40. Um 6 h. zeigte sich ein Anfall, der 50 Sek. anhielt und nachdem die Athmung erst durch künstliche Handgriffe angeregt werden musste. Es folgten dann noch mehrere heftige und langdauernde Anfälle, nach denen jedesmal die künstliche Resp. eingeleitet und einige Male sogar bis 5 Minuten unterhalten werden musste. Als nach dem 9ten schweren Anfalle die Resp. wieder künstlich in Gang gebracht war, hörte die-

selbe doch einige Minuten später wieder auf und erlag das Thier der Erschöpfung.

Der erste dieser beiden Versuche zeigt uns, dass bei Anwendung grosser Chloralgaben und kleiner Mengen Bromkalium die Wirkung einer 2fach tädtlichen Dosis Strychnin bis auf wenige leichte Zuckungen fernzuhalten sind; der zweite Fall dagegen zeigt, dass mit grossen Gaben Bromkalium und kleineren Gaben Chloral behandelt, eine 2fache lethale Dosis Strychnin so heftige Krämpfe erzeugt, dass nicht einmal das Leben erhalten werden konnte. Interessant war es auch zu beobachten, dass während der anfänglichen Wirkung des Chloral die Tetanusanfälle spärlich waren und ein längerer Schlaf eingetreten war, dass dagegen späterhin dem Bromkalium weder eine den Schlaf verlängernde, noch die Anfälle beschränkende Wirkung zu erkannt werden konnte. Es tritt daher aus diesen Versuchen zur Evidenz hervor, dass dem Bromkalium auf die Beschränkung der Tetanusanfälle keine Wirkung zugeschrieben werden kann und dass bei gleichzeitiger Anwendung desselben mindestens nicht mehr zu erreichen ist, als bei einfacher Chloralbehandlung.

Wenn schon in dem erwähnten Falle mit der 5fachen Dosis Strychnin und der combinirten Behandlungsweise das Auftreten so heftiger Krämpfe eine äusserst auffällige Erscheinung war, dann muss dasselbe in diesem letzten Versuche noch umso mehr darauf aufmerksam machen, indem die Wirkung von 1 Mgr. Strychnin ungefähr 5 Stunden mit gleichmässiger Heftigkeit andauerte. Man könnte daher geneigt sein, durch das Bromkalium gradezu eine schädliche Verzögerung der Strychninausscheidung eintreten zu sehen. Was an dieser höchst merkwürdigen Erscheinung wahres ist, hoffe ich noch durch einen fernern Versuch darlegen zu können.

Ein 1250 Gramm schweres Kaninchen mit 168 Resp. bekam 3 h. 5 m. 8 Dcgr. Bromkal. und 5 Dcgr. Chloralhydr. Als darauf 3 h. 25 m. die Resp. bis 56 gesunken war, wurde 2,2 Mgr. — 3fach lethale Dosis — Strychnin gegeben, wonach die Resp. noch bis 44 herabging. Es ereigneten sich von 3 h. 40 m. an abwechselnd einige längere Anfälle und kurze Stosskrämpfe. Nach einem sehr intensiven Anfalle von 80 Sek. Dauer wurde um 4 h. 45 m.

2 Dcgr. Bromkal. und 1 Dcgr. Chloralhydr. verabreicht. Das Thier richtete seinen Kopf auf und hielt ihn zwischen den Anfällen fortwährend aufrecht, ein Zeichen, dass das Bromkal. keine hinreichend hypnotische Wirkung that, weshalb denn auch die Krämpfe stürmisch und langdauernd waren. 5 h. 30 m. wurden noch 2 Dcgr. Bromk. und 1 Dcgr. Chloral injicirt, nach welcher Zeit fortwährend etwa alle 15 bis 20 Minuten schwere Anfälle von meist über 1 Minute Dauer verzeichnet wurden; zwischen diesen Anfällen schien das Thier vollständig wach zu sein und nach denselben konnte es nur schwer wieder zur gehörigen Resp. gelangen, welche auch kurz nach einem Anfalle nur 40 bis 48 betrug, was ein schlimmes Zeichen von Erschöpfung darstellt. 7 h. 45 m. wurden nochmals 2 Dcgr. Bromkal. und 1 Dcgr. Chloral gegeben. Die Anfälle dauerten in gleicher Weise fort, bis 9 h. 10 m. sogar ein solcher eintrat, der erst nach 2 Minuten vorüber war, und nach welchem das Thier nur künstlich wieder zur Resp. gebracht werden konnte, die alsdann eine Höhe von 120 zeigte. Fernerhin wurden noch 4 Anfälle von 70 bis 90 Sek. Dauer notirt, zwischen denen die Resp. etwa 80 betrug. Weil durch das eingeschlagene Verfahren die Krämpfe durchaus nicht zu beseitigen waren und dieselben das in den Zwischenpausen vollständig wach erscheinende Thier in die äusserste Lebensgefahr versetzten, entschloss ich mich, um 10 h. 20 m. demselben noch 2 Dcgr. Chloralhydr. zu injiciren, worauf ich alsbald mehr Ruhe und ein Sinken der Resp. auf 36 wahrnehmen konnte. Um 11 h. zeigten sich noch leichte Zuckungen. Da das Thier sich kalt anfühlte und seine Resp. nicht mehr als 28 betrug, wurde es in eine wollene Decke gewickelt worin es sich langsam und allmählig wieder erholte. Von 12 h. fing die Resp. wieder an zu steigen und war die Gefahr beseitigt; am andern Morgen war es vollkommen munter.

Dieser Fall zeigte mit grosser Deutlichkeit, dass dem Bromkalium entschieden eine Verzögerung der Ausscheidung des Strychnin zuzuschreiben ist, denn wir sehen im Vergleich zu den vorhergehenden Versuchen, dass je höhere Dosen Bromkalium gegeben wurden, eine desto langdauerndere und intensivere Wirkung des Strychnin zu Tage getreten ist. Vergleicht man aber diesen Versuch gar mit den von Professor Husemann mitgetheilten Fällen, wo bei blosser Chloralbehandlung eine 3fach tödtiche Dosis Strychnin schon nach 2 bis 3 Stunden die letzte Wirkung zeigte, während in dem hier vorliegenden Falle die

Strychninwirkung noch über 7 Stunden nach der Einführung deutlich wahrgenommen wurde, so wird man darin in der That einen schlagenden Beweis für die Schädlichkeit des angewandten Bromkalium in dieser Richtung erblicken müssen.

Im Rückblicke auf die vorstehenden Versuche und deren Ergebnisse gelangt man zu folgenden Schlüssen:

Das Bromkalium ist nicht im Stande, in irgend einer Weise die günstige Wirkung des Chloral zu verstärken, weder durch Verlängerung des Chloralschlafes, noch durch Vervollständigung der Anästhesie.

Anderntheils ist dem Bromkalium auch nicht eine nennenswerthe Verstärkung der tödtlichen Wirkung des Chloral zuzuschreiben, falls beide Substanzen in nicht minimal lethalen Dosen gereicht werden.

Durch die combinirte Anwendungsweise beider Mitteln gegen Strychnin können weder höhere Dosen des letztern Giftes unschädlich gemacht, noch auch bei kleinern Gaben desselben die Tetanusanfälle mehr verhütet werden, als es bei einfacher Chloralbehandlung geschehen kann.

Das Bromkalium ist selbst in grössern Mengen nicht im Stande den zur Bekämpfung der Strychninwirkung nothwendigen tiefen Schlaf herbeizuführen, und erscheinen daher die Krampfanfälle bei der Behandlung mit einem grössern Theile dieses Mittels langdauernder und heftiger, als bei der Anwendung grösserer Mengen Chloral und weniger Bromkalium.

Ferner ist vermuthet und durch einschlagende Versuche bestätigt, dass das Bromkalium auf die Ausscheidung des Strychnin entschieden eine ungünstige, dieselbe verzögernde Wirkung zeigte.

Wie bei einzelnen Versuchen kurz angedeutet, konnte auch noch in andern Fällen bei drohendem Erschöpfungstode, wenn das Thier nach einem schweren Anfalle nicht wieder zu regelmässiger Respiration gelangte, durch künstliche, einige Minuten währende, Respiration dasselbe wieder zur normalen Athmung angeregt werden, wodurch das Leben theils für einige Zeit verlängert, theils dauernd erhalten wurde. Im allgemeinen scheinen

auch die Thiere der Art Manipulationen kurz nach einem Anfalle wohl zu vertragen, ohne dass sie dadurch einen neuen Anfall zu erleiden bekommen.

Ausserdem war bei den Versuchen nach den meisten Tetanusanfällen eine erhöhte Respirationsfrequenz wahrzunehmen, welche leicht durch das gesteigerte Sauerstoffbedürfniss erklärt wird, das nothwendiger Weise wegen der während des Anfalles aussetzenden Respiration eintreten muss. Daher steht denn auch grösstentheils die höhere oder niedere Respirationsfrequenz im Verhältniss zu der längern oder kürzern Dauer des vorhergehenden Anfalles. Trotz vielfacher und genauer Beobachtung konnte in keinem Falle eine Steigerung der Athemfrequenz vor einem eintretenden Anfalle konstatirt werden.

Kommen wir nun zum Schlusse dieser Abhandlung noch einmal auf den zu Anfang mitgetheilten Fall zurück, so muss man sich in der That gestehen, dass wegen der Unbestimmbarkeit der eingeführten Giftmenge, wegen der vielerlei angewandten Mittel und des mehrmaligen Erbrechens nicht zu entscheiden ist, ob die zur Wirkung gekommene Menge Strychnin absolut eine tödtliche gewesen sei. Bei Anwendung des Chloral wurde alsbald Ruhe geschafft und setzten die tetanischen Anfälle bis zum Erwachen aus, während das Bromkalium auf der Höhe der Intoxikation dazu ausser Stande war. Im weitern Verlaufe wurde dann die Combination beider Mittel versucht, wobei man nicht mit Bestimmtheit entscheiden kann, welchen von beiden die wohlthätige Wirkung zuzuschreiben ist, nach meiner Ansicht jedenfalls der immerhin ansehnlichen Menge Chloral, welche zur Verlängerung und Verstärkung der anfänglichen Chloralwirkung wohl genügen konnte. Die Anwendung des Bromkalium beim Nachlassen der Krämpfe, 48 Stunden nach der Vergiftung ist ohne alle Bedeutung, da dasselbe nur zur Beherrschung nervöser Symptome angewandt wurde. Dem Bericht erstattenden Arzte scheint selbst die lange Dauer der Strychninwirkung auffallend gewesen zu sein, wofür er den Grund in allerlei Schädlichkeiten, der Anwendung von Milch und Natr. bicarb. den ungünstigen Lebensverhältnissen der Pa-

tientin, und der unzureichenden ärztlichen Beaufsichtigung suchen zu müssen glaubt. Dagegen möchte ich mit Bestimmtheit nach Ausweis meiner Versuche behaupten, dass der vorzüglichste Grund für die lange Dauer der Vergiftungserscheinungen eben in der Anwendung der grossen Mengen Bromkalium zu finden sei, und dass mit blosser Chloralbehandlung das gewünschte Ziel würde eher und sicherer zu erreichen gewesen sein.

Alcohol.

Unter den verschiedenen gegen das gefürchtete Strychingift in Anwendung gezogenen Antidoten ist auch dem Alcohol von manchen Seiten eine günstige und heilsame Wirkung zugeschrieben worden. Vor allen ist von Amagat, der mit demselben eine Reihe von Versuchen anstellte und deren Resultate veröffentlichte [1]) die Anwendung desselben empfohlen, indem er sagt: Die Dosis Alcohol, welche zur Neutralisation kleiner, aber tödtlicher Dosen Strychnin erforderlich sei, bedinge an sich keine Lebensgefahr, wie bei'm Chloral, und daher sei der Alcohol für kleine Mengen Strychnin ein weniger gefährliches Antidot, als das Chloral, obschon letzteres für grössere Mengen eine bedeutend stärkere Wirkung zeige. In der erwähnten Mittheilung wird eine Dosis von 10 bis 12 Gramm rektificirten Alcohol für Kaninchen von 1600 bis 1900 Gramm Körpergewicht als nicht tödtlich angesehen, während höhere Gaben für gewöhnlich einen üblen Erfolg zeigten. Es würde sich daher die tödtliche Dosis von rektificirtem — 90 % — Alcohol pro Kilo auf etwa 7—9 Gramm belaufen, welche Menge ungefähr 6 bis 8 Gramm absoluten Alcohol repräsentirt. Nach diesen Angaben habe ich nun zuvörderst selbst verschiedene Versuche zur Ermittlung der lethalen Dosis angestellt und dabei eine grosse individuelle Verschiedenheit bei den Thieren in Bezug auf ihre Widerstandsfähigkeit gegen dieses Mittel wahrgenommen. Bei meinen Versuchen habe ich absoluten Alcohol mit gleichen Mengen Wasser verdünnt — also 50 % — angewandt, weil ich glaubte, hier-

1) Journal de Therapeutique 1875.

mit eine schnellere Resorption und exaktere Wirkung erzielen zu können, während stärkere Concentrationen eher eine subkutane Eiweisskoagulation an der Injektionsstelle und dadurch eine schlechtere Resorption herbeiführen. In Folgendem will ich zunächst einige Resultate aus den angestellten Versuchen vorführen, welche theils dazu dienen sollen, die Unbestimmbarkeit der genauen tödtlichen Dosis Alcohol, theils auch die verschiedenartige Wirkungsweise bei einzelnen Thieren, den in andern Versuchen erhaltenen Resultaten gegenüber darzuthun.

Einem 1250 Gramm schweren Kaninchen mit 144 Resp. wurde 3 h. 15 m. 5 Gr. absol. Alcohol injicirt, wonach die Resp. bis 3 h. 20 m. auf 100 herabging. 3 h. 30 m. wurde das Thier unruhig und taumelte im Zimmer umher. In diesem Zustande bekam es 3 h. 45 m. noch 2 Gr. abs. Alcohol wonach das Thier noch fortwährend mit grosser Mühe sich vom Platze zu bewegen suchte, dabei öfters auf die Seite fiel und dann heftig zu schreien begann. Die Resp. sank nicht unter 120. Von 4 h. 30 m. an konnte es nicht mehr von der Stelle kommen, agitirte aber lebhaft mit allen Extremitäten, welcher Zustand längere Zeit derselbe blieb. Nach 6 h. kam es allmählig wieder auf die Beine, lief dann unstät im Zimmer umher, bis es sich nach und nach wieder ganz erholte.

In einem andern Falle bekam ein 1000 Gramm wiegendes Kaninchen 3 h. 55 m. 5 Gr. absol. Alcohol injicirt, worauf die Resp. bis 4 h. 30 m. auf 112 gesunken war, als noch weitere 2 Gr. Alcohol gegeben wurde. 5 h. zeigte das Thier noch 112 Resp., lief unruhig aber mit voller Sicherheit im Zimmer umher und liess überhaupt ausser einer geringen Erregung durchaus keine Veränderung an sich wahrnehmen.

Ferner erhielt ein Kaninchen von 900 Gramm Körpergewicht mit 120 Resp. um 2 h. 30 m. 4 Gr. abs. Alcohol, wonach die Resp. 2 h. 45 m. auf 80 gesunken war, auf welcher Höhe sie sich auch noch 3 h. zeigte, als noch 2 Gr. Alcohol verabreicht wurden. Bald darauf stellte sich Unruhe ein und rutschte das Thier mit grosser Anstrengung im Zimmer umher. Nach Einführung einer fernern Gabe von $^1/_2$ Gr. Alcohol blieb noch lange Zeit ein gleich unruhiger Zustand mit 112 bis 120 Resp. bestehen. Später stellte sich Zittern ein; die Resp. ging herunter und das Thier verendete gegen 8 h. Abends.

Bei der Sektion erschienen die Lungen kollabirt und zeigten

beiderseits in den untern Lappen einige Blutextravasate; das rechte Herz war stark mit Blut gefüllt, das linke leer. Leber und Nieren waren ziemlich blass, die Gefässe der Hirnhäute dagegen stark injicirt.

Die vorstehenden Versuchsresultate zeigen uns deutlich die unsichere Wirkung des Alcohol im Vergleich zum Chloral. Während das eine Thier längere Zeit Bewegungsfähigkeit bei 6 Gramm Alcohol pro Kilo Körpergewicht verliert, bewegt sich das andere bei 7 Gramm pro Kilo munter und ohne Störung im Zimmer umher und geht endlich ein drittes Thier nach langdauerndem Zustande der Erregung an gleicher Dosis zu Grunde. Mit diesem letzten Versuche stimmen auch noch einige andere, mehr ruhig verlaufende Fälle in Betreff des lethalen Ausganges nach gleichen Mengen Alcohol überein, und muss ich, besondere Fälle ausgenommen, 6 bis 7 Gramm desselben pro Kilo Körpergewicht als die minimal lethale Dosis bezeichnen. Wenn es nach den mitgetheilten Versuchen fast als eine Unmöglichkeit erscheinen könnte, durch Alcohol ein Thier so weit zu beruhigen und einzuschläfern, dass von demselben eine Dosis Strychnin ohne besondern Nachtheil ertragen werde, so haben im Gegentheil dazu in andern Fällen die Thiere nach einem kurzen Erregungsstadium, wenn auch keinen tiefen Schlaf, doch ein mehr ruhiges Verhalten kund gegeben.

Ein 1200 Gramm schweres Kaninchen mit 160 Resp. bekam 2 h. 35 m. 4 Gr. abs. Alcohol injicirt, wonach es sich bei abnehmender Resp. ganz ruhig verhielt. 2 h. 55 m. wurde demselben, als die Resp. auf 48 gesunken war, 0,7 Mgr. — 1fach lethale Dosis — Strychnin und noch 1 Gr. Alcohol gegeben. 3 h. 2 m. trat ein erster Anfall ein von 30 Sek. Dauer, wonach die Resp. sich auf 100 erhöht zeigte, aber bald wieder auf 60 herabging. Es folgten 3 h. 45 m. und 4 h. noch je ein 10 Sek. währender Anfall, nach welchen die Resp. noch einige Zeit auf 48—60 verharrte. Gegen 4 h. 30 m. machte das Thier einen schwachen Versuch sich aufzurichten, was nach einigen weitern vergeblichen Wiederholungen 5 h. 30 m. gelang. 6 h. bewegte dasselbe auf heftige Reizung sich mühsam und die Hinterbeine nachschleppend von der Stelle. 7 h. hatte es sich mässig erholt.

Die erwartete Wirkung des Alcohol, die Krämpfe fern zu

halten, war nicht erfolgt, wofür vielleicht in der zu geringen Gabe des Mittels und der wenigstens nach Amagat zu kurzen Zwischenzeit vor Einführung des Strychnin der Grund gesucht werden könnte, denn das Thier hatte zu keiner Zeit einen tiefen Schlaf gezeigt, sondern nur ein ruhigeres Verhalten beobachtet. Es wurde daher auf die beiden erwähnten Punkte in folgenden Versuchen Bedacht genommen

Ein Kaninchen, das 1200 Gramm wog und 200 Resp. zeigte erhielt 2 h. 30 m. 5,5 Gr. absol. Alcohol, wonach die Resp. bis 2 h. 50 m. allmählig auf 88 herabgingen, um gegen 3 h. schon wieder auf 120 zu steigen. 3 h. 15 m. war sie wieder auf 100 gesunken, als dem Thiere 0,7 Mgr. Strychnin und 1 Gr. Alcohol gegeben wurde. Nach dieser Manipulation zeigte sich wieder eine auf 120 erhöhte Resp., als Beweis, dass trotz des ruhigen Verhaltens des Thieres der Alcohol doch keinen festen Schlaf bewirken konnte, worin ich die von Amagat behauptete Wirkung nicht bestätigt fand. Es trat dann auch 3 h. 28 m. ein 20 Sek. währender Anfall ein, nach welchem das Thier den Kopf wieder aufrichtete und in halbaufrechter Lage verblieb. Die Resp. hielt sich jetzt längere Zeit auf der Höhe von 80 bis 88 4 h. hatte es eine aufrechte Haltung angenommen und 4 h. 30 m. begann es schon wieder, spontan das Zimmer zu durchwandern.

Beim Vergleich dieses Versuches mit dem vorhergehenden könnte man vielleicht in den Modifikationen der Anwendung des Antidotes eine Besserung erblicken, aber trotz derselben waren noch nicht einmal bei einfacher Dosis Strychnin die Anfälle ganz zu vermeiden. Im Gegensatz zu diesem Falle wurde in folgendem bei einer ungefähr gleichen Dosis Alcohol und einer etwas höhern Dosis Strychnin ein ganz unerwartetes Resultat erzielt.

Ein 1000 Gramm schweres Kannichen mit 168 Resp. bekam 2 h. 30 m. 5 Gr. absol. Alcohol, worauf dasselbe sich beruhigte und seine Resp. bis 3 h. auf 64 gesunken waren, als ihm 0,8 Mgr. — annähernd $1^1/_2$fache tödtliche Dosis — Strychnin und noch 1 Gr. Alcohol injicirt wurde. Alsbald sank das Thier auf die Seite und schlief ein bei fortwährend gleich bleibender Resp. 4 h. 45 m. macht es Bewegungen, sich aufzurichten, von welcher Zeit an die Resp. sich langsam zu heben anfängt. 5 h. 15 m. hat das Thier schon

eine ziemlich aufrechte und sichere Haltung angenommen und beginnt 5 h. 30 m. bei 80 Resp. im Zimmer herumzulaufen.

Dieser Versuch, welcher einen günstigen Verlauf nahm, ist ein deutlicher Beweis für die unsichere Wirkung des Alcohol. In diesem Falle schien wohl ein mässig tiefer Schlaf eingetreten zu sein, wofür auch die längere Zeit konstant auf 64 verbleibende Respiration sprach, und welcher das Auftreten von Tetanusanfällen bei dieser mehr als tödtlichen Dosis Strychnin verhütete, während in den vorhergehenden Fällen bei etwas kleinern Dosen dieses Giftes und nach grössern Gaben des Antidotes dieselben doch nicht vollständig zu vermeiden waren, — wenn auch immerhin durch die Anwendung des Alcohol die Lebensgefahr bei einfacher Dosis Strychnin wohl überwunden und beseitigt werden kann. Darnach wurden noch einige Versuche mit höhern Dosen Strychnin angestellt, um zu sehen, eine wie grosse Menge desselben durch das angewandte Gegenmittel unschädlich zu machen sei, weshalb:

Einem Kaninchen von 1000 Gramm Körpergewicht bei 180 Resp. um 2 h. 40 m. 5 Gr. absol. Alcohol subkutan gereicht wurde, wonach sich die Ohren des Thieres bald stark injicirten und die Resp. bis 3 h. 20 auf 72 herabsank. Um diese Zeit erhielt das Thier ungefähr 1,2 Mgr. Strychnin — 2fache lethale Dosis — und noch 1 Gr. Alcohol. 2 h. 30 m. bekam es einige Zuckungen und gleich darauf einen 30 Sek. währenden Anfall, dem innerhalb 10 Minuten noch 3 von gleicher Dauer folgten. Nach dem 4ten Anfalle folgten einige verlangsamte Inspirationen und 3 h. 45. m. der Tod des Thieres.

Gleichzeitig wurde einem 1350 Gramm schweren Kaninchen mit 180 Resp. um 2 h. 25 m. 7 Gr. absol. Alcohol subkutan gegeben, wonach dasselbe sich ruhig verhielt und 3 h. nur noch 48 Resp. zeigte. Alsdann bekam es 2,2 Mgr. — 3fache tödtliche Dosis — Strychnin und noch 1 Gr. Alcohol. 3 h. 12 m. trat schon ein heftiger tetanischer Anfall ein von 80 Sek. Dauer, wonach die Resp. wieder eine Frequenz von 120 hatte, aber bald wieder zu sinken anfing. Es ereigneten sich von jetzt an noch mehrere Anfälle, die 30 bis 45 Sek. anhielten; nach den 10ten Anfalle um 4 h. 45 m. trat eine längere Pause ein, während welcher die Resp. gleichmässig auf 64 blieb, bis 5 h. 30 m. ein neuer Anfall von 45 Sek. Dauer dieselbe unterbrach. Nach demselben verlangsamte sich die Resp.

und wurden um 5 h. 50 m. noch 40 gezählt, als sich wieder ein Anfall bemerklich machte. Nach einem fernern Anfalle und darauf folgenden wenigen oberflächlichen Inspirationen verschied das Thier gegen 6 h.

Die Sektion beider vorhergehender Fälle ergab im ganzen dasselbe, eine stärkere Hyperämie im rechten Herzen und den Lungen, weniger stark in Leber und Nieren: dagegen waren die Gefässe der Hirnhäute stark injicirt.

Wir sehen aus den vorstehenden Versuchen, dass bei einer mehrfachen tödtlichen Dosis Strychnin das Leben eines Thieres durch Alcohol nur in Ausnahmefällen wird gerettet werden können; im Gegentheil waren die Anfälle heftig und von durchgängig langer Dauer, was schliesslich den Tod an Erschöpfung herbeiführte. Letzteres konnte man aus der Abnahme der Respirationsfrequenz nach einem schweren Anfalle schliessen, und war eine ähnliche Erscheinung, wie sie uns bei der Chloralbehandlung öfter begegnete. In beiden vorstehenden Fällen war eine für diese Thiere wenigstens annähernd tödtliche Gabe Alcohol in Anwendung gezogen, welche dieselben zwar beruhigt, aber zur Zeit, als das Strychnin applicirt wurde, trotz des Zwischenraumes von mehr als $^1/_2$ Stunde, noch nicht in den erforderlichen tiefen Schlaf versetzt hatte, weshalb das Eintreten der schädlichen Strychninwirkung leicht erklärlich ist. Die Anfälle konnten also durch hohe Dosen des Antidots, wenn auch vielleicht in etwas gemässigt, doch keineswegs ferngehalten, und die Lebensgefahr überwunden werden. Es ist demnach dem Alcohol gegen mehrfach lethale Dosen Strychnin sein Werth als sicheres Gegenmittel entschieden abzusprechen. Durch geringe Gaben Alcohol lässt sich nichts erreichen und müssen für grössere Strychninmengen schon solche Quantitäten des erwähnten Antidots in Anwendung kommen, die durch sich selbst das Leben zu zerstören im Stande wären. Wenn nun im Allgemeinen festzuhalten ist, dass bei je tiefern Schlafe, desto eher eine schädlich wirkende Strychningabe überwunden wurde, und man bei grosser Unruhe und mühsamer Anstrengung eines Thieres um so eher das Auftreten von Krampfanfällen zu gewärtigen hat, so muss hier noch ein intressanter Fall Erwähnung finden, wo im

Gegentheil während lebhafter Agitationen eine tödtliche Gabe Strychnin ohne tetanische Erscheinungen ertragen wurde.

Ein 1000 Gramm schweres Kaninchen mit 120 Resp. bekam 2 h. 30 m. 4 Gr. absol. Alcohol, wonach die Resp. zwar bis 80 sich verminderte, aber das Thier desungeachtet sehr unruhig im Zimmer umherlief, weshalb 2 h. 50 m. und fernerhin 3 h. noch 1 Gr Alcohol injicirt wurde. Die Bewegungsfähigkeit nahm darnach allmählig mehr ab, aber die Unruhe und mühsamen Anstrengungen dauerten fort. Trotz dieses Zustandes wurde dem Thiere 3 h. 40 m. 0,6 Mgr. Strychnin gegeben. Der vorher angedeutete Zustand blieb derselbe, wobei das Thier wiederholt zu schreien anfing und lebhaft herumagirte. Die Resp. hielt sich auf der Höhe von 112 bis 120 längere Zeit, bis sich gegen 6 h. die Lage des Thieres schon etwas verbessert hatte. Allmählig erholte es sich denn ganz, ohne dass eine Spur von tetanischen Anfällen zu bemerken gewesen war.

Diese auffällige Erscheinung wird wohl nur durch eine grössere Widerstandskraft des betreffenden Thieres zu erklären und demnach als Ausnahmefall zu bezeichnen sein.

Fasst man die durch die Reihe der Versuche gewonnenen Resultate zusammen, so muss zunächst konstatirt werden, dass der Alcohol als ein sehr unsicheres, unzuverlässiges, wenn auch für geringe Dosen Strychnin wirksames Antidot anzusehen ist. Während bei einem Thiere durch eine bestimmte Menge dieses Mittels Schlaf, oder in andern Fällen doch wenigstens Ruhe erzeugt wird, bleibt bei noch andern Thieren, welche eine gleiche Gabe bekamen, bis zur Genesung ein Stadium grösster Unruhe und höchster Erregung bestehen. Ferner führt in einem Falle die gegebene Menge Alcohol schon den Tod herbei, während die gleiche Gabe im andern Falle kaum eine Wirkung wahrnehmen lässt. Wegen dieser grossen individuellen Verschiedenheit der Widerstandskraft der Versuchsobjekte gegen dieses Mittel, wird die tödtliche Dosis desselben niemals in engen Grenzen zu bestimmen sei. Ausserdem muss man zugeben, dass um die Lebensgefahr bei mehr als einfachen Dosen Strychnin abzuwenden, der Alcohol in fast tödtlichen Dosen, die an sich gefährlich sind, gereicht werden muss; anderntheils ist man nicht im Stande, bei Applikation wirklich grosser Mengen Alcohol und

einer 2 bis 3 fachen tödtlichen Dosis Strychnin das Leben zu retten, während man bei der Chloralbehandlung durch keineswegs gefahrbringende Gaben diesen Zweck leicht erreicht.

Es ist daher die oben erwähnte Behauptung Amagat's geradezu unverständlich, dass für kleinere Dosen Strychnin die Anwendung des Alcohol als Antidot weniger gefährlich sei. Uebrigens scheint doch der betreffende Autor sich einigermassen in Irrthum zu befinden, wenn er die tödtliche Dosis des bei seinem Versuchen angewandten Strychnin sulf. für Kaninchen von 1700 Gramm auf 0,5 Mgr. berechnet, wodurch die von ihm gesehenen Erfolge wohl nach etwas zu hohem Massstabe berechnet sein dürften.

Schliesslich muss ich durch die Versuchsresultate belehrt mich dahin aussprechen, dass der Alcohol wegen seiner zu geringen hypnotischen Wirkung und wegen der grossen Widerstandskraft verschiedener Thiere gegen denselben, nur als ein untergeordnetes, für geringe Mengen Strychnin in bescheidenem Masse wirksames, für höhere, als einfach lethale Dosen aber höchst unsicheres Antidot angesehen werden muss. Daher kann demselben für die praktische Verwerthung im Vergleich zu dem viel wirksamern, auch für mehrfache lethale Dosen Strychnin ohne Gefahr anwendbaren Chloral nur ein untergeordnete Bedeutung zuerkannt werden. Dasselbe Urtheil fällt ein französischer Autor Raphael Dubois über den Alkohol als Antidot in einer Schrift[1]) in welcher er nach vorangehender Anführung mehrerer angeblich durch Alkoholbehandlung günstig verlaufener Fälle von scheinbar leichten Strychninvergiftungen die Resultate einer Anzahl Versuche veröffentlicht und endlich zu folgendem Schlusse gelangt: „Wenn die absorbirte Menge Sthrychnin hinreichend ist, um einen plötzlichen Tod herbeizuführen, hat der Alcohol keine Zeit, wirksam zu werden; wenn dagegen die Menge des Giftes wenig beträchtlich ist, kann dieses Mittel vielleicht Dienste leisten, aber ich glaube nicht, dass es als ein wirkliches Antidot des Strychnin betrachtet werden kann.

1) De l'influences des liquides alcooliques sur l'action des substances toriques. Pag. 69—81.

Physostigmin.

Bei der grossen Anzahl von Versuchen, die mit dem Physostigmin im Laufe der Zeit angestellt worden sind, treffen wir eine mannichfache Verschiedenheit in den erhaltenen Resultaten an, weshalb man auch niemals zu einer geeinten Ansicht über den Werth und die Brauchbarkeit dieses Präparates hat gelangen können. Während der eine Beobachter eine mehr lähmende Wirkung bei Anwendung dieses Giftes erfolgen sah, fand der andere im Gegentheil eine geradezu erregende Eigenschaft desselben hervortreten. Aus diesem Grunde darf man sich auch über die verschiedensten Beurtheilungen im Gebrauch desselben in praktischer Hinsicht keineswegs wundern. Fragt man sich daher, was wohl die wahre Ursache eines solchen Verhaltens sei, so ist die Antwort leicht zu geben, wenn man bedenkt, dass bis vor Kurzem nur Präparate in Anwendung kamen, die aus zwei gerade in entgegengesetzter Richtung wirkenden Stoffen bestanden, und jenachdem der eine oder der andere von beiden vorwiegend darin enthalten war, auch der Effekt des Mittels sich nach der einen oder andern Seite neigte. In dem Extrakte der Calabarbohne waren hauptsächlich das Physostigmin und Calabarin vertreten, welchem erstern eine deprimirende, letzterem eine krampfmachende Wirkung eigen ist. Beide Substanzen wurden in der neuesten Zeit zuerst von Harnack und Witcowski getrennt und rein dargestellt, und über ihre physiologischse Wirkung auf Nervensystem, Herz und Muskulatur Mittheilungen gemacht[1]). Seit dieser neuen Darstellungsweise

1) Archiv für experim. Pathologie und Pharmacologie. Jahrg. 76 Pg. 401.

muss man das reine Physostigmin als ein von dem früher angewandten verschiedenes, erst neuerdings in die Pharmacologie eingeführtes Präparat betrachten, weshalb auch die Wirkungsweise und eventuelle Anwendbarkeit desselben für praktische Zwecke auf's Neue einer Prüfung unterworfen werden muss. Aus diesem Grunde habe ich mich zu einer Reihe von Versuchen bei Kaninchen veranlasst gefunden, um den Werth des Physostigmin als Antidot bei Strychninvergiftungen zu erproben.

Nach oben angeführten Autoren wurde bei Säugethieren nach Anwendung dieses Mittels zunächst ein Stadium der Erregung beobachtet, welches auch bei meinen Versuchthieren konstant wahrgenommen wurde. In denselben zeigte sich eine grosse Unruhe und gesteigerte Athemfrequenz, welch' letztere zuerst von Bezold und Götz beobachtet und von einer Reizung der Vagusendigungen in den Lungen abhängig gemacht wurde. Die Thiere zeigen sich sehr furchtsam, schrecken bei der leisesten Berührung zusammen und stürzen in raschen Sätzen von einer Ecke des Zimmers in die andere. Bemerken will ich noch, dass die Dauer und Heftigkeit der Erregung von grosser individueller Verschiedenheit ist, ähnlich wie es bei den Alcoholversuchen der Fall war, so dass einzelne Thiere kaum ein eigentliches Lähmungsstadium erreichen, sondern nach langem mühsamen Hin- und Herrennen bei denselben nur ein etwas ruhiger Zustand eintritt, in welchem die beschleunigte Athemfrequenz herabsinkt. Ohne allgemeine Lähmung kommen alsdann die Thiere wieder auf die Beine und erholen sich nach und nach. In den meisten Fällen jedoch geht die Erregung bald vorüber und man beobachtet unter starker Salivation, Defäkation und allgemeinen ziemlich heftigem Muskelzuckungen den Eintritt der Lähmung. Vielfach wurde eine besondere Unruhe in der Haltung des Kopfes bemerkt, und sah man fast fortwährend ein Hin- und Herbewegen desselben nach verschiedenen Richtungen.

Die Stärke der Wirkung eines Giftes ist natürlich verschieden nach der Art der Applikation. Harnack und Wit-

cowski[1]) injicirten dasselbe bei Kaninchen in die Jugularvene und sahen darnach eine prompte Wirkung mit Lähmungserscheinungen eintreten. Die lethale Dosis wird von ihnen für Kaninchen mittlerer Grösse etwa auf 3 Mgr. angegeben.

Bei meinen Versuchen wurde ein reines schwefelsaures Physostigmin in Anwendung gezogen, welches ein von C. Merk zur Verfügung gestelltes von Professor Husemann mir übermitteltes Präparat war. Die Reinheit desselben zeigte sich dadurch, dass man bei keinem Versuche eine Spur krampfhafter Anfälle gewahren konnte. Zum Zweck der genauern Dosirung wurde das Physostigmin in einer Lösung von 1:100 subkutan injicirt und zur Feststellung der lethalen Dosis zunächst einige Versuche angestellt.

Ein 1550 Gramm schweres Kaninchen mit 128 Resp. erhielt 2 h. 30 m. 3 Mgr. Physostigmin, wo nach sich 2 h. 35 m. die Resp. auf 160 erhöht zeigte, um alsbald wieder abzunehmen: 2 h. 50 m. war sie bis 72 gesunken, als man eine deutliche Anregung der Peristaltik mit Defäkation und geringer Selivation bemerkte: bald wurden auch fibrilläre Zuckungen wahrgenommen. 3 h. 30 m. betrug die Resp. 60, und lag das Thier auf dem Bauche mit ausgestrektem Beinen. 3 h. 45 m. richtete es sich wieder auf und begann um 4 h., sich wieder vom Platze zu bewegen. Die Resp. war noch niedrig und betrug 4 h. 30 m. 48, als noch leichte Zuckungen vorhanden waren, im Uebrigen aber das Thier sich ganz munter zeigte.

Ein Kaninchen von 1100 Gramm mit 168 Resp. bekam 3 h. 25 m. 5 Mgr. Physostigmin worauf die Resp. 3 h. 35 m. 160 betrug, als deutlich fibrilläre Zuckungen bemerkbar waren. Beim Versuche, sich fortzubewegen, fiel das Thier auf die Seite und bliebt liegen, wobei es mit allen Vieren herumagirte. 3 h. 40 m. war die Resp. auf 192 gestiegen, um welche Zeit Salivation eintrat. Die Erregung dauerte noch längere Zeit fort, wenn auch allmählig etwas abnehmend, ebenso die Salivation und Muskelzuckungen. Nachdem es 4 h. 20 m. mit einigen stärkern Sätzen das Zimmer durchmessen beruhigte es sich bald und ging die Resp. schnell auf 60 herunter, welche Höhe dieselbe bis 5 h. behielt. 5 h. 30 m. hatte das Thier bei allmählig ansteigender Resp. sich schon ziemlich wieder erholt.

Einem ander Kaninchen, das 1000 Gramm wog und 128 Resp.

1) a. a. O.

zeigte, wurde 2. 20 m. 5. Mgr. Physostigm. subkutan gegeben, wornach das Thier ruhig blieb und bald vermehrte Peristaltik vernehmen liess. 2 h. 25 m. wurde es unruhig und hatte 208 Resp. 2 h. 30 m. streckte es sich lang aus und stiess mit den Beinen von sich. 2 h. 35 m. stellten sich Salivation und fibrilläre Zuckungen ein, wonach alsbald Ruhe eintrat, bei welcher das Thier bei abnehmender Resp. längere Zeit bewegungslos liegen blieb. 3 h. betrugen die Resp. noch 96, waren aber 5 Minuten später schon auf 60 gesunken, als das Thier eine Bewegung machte sich aufzurichten, aber bald wieder ruhig wurde. Die Inspirationen wurden bald schnappend und mühsam, betrugen 3 h. 10 m. noch 32, und wenige Minuten nachher starb das Thier. Die fibrilläre Zuckungen dauerten noch lange nachher fort.

Die Sektion ergab das Herz und die Lunge stark mit Blut gefüllt, und waren letztere mit mehreren grössern Extravasaten bedeckt; die Leber und Intestinalgefässe waren stark hyperämisch, die Nieren weniger blutreich. Der Tod war offenbar an Respirationsbeschwerden erfolgt, was auch die von Blut stark gefüllten Lungen besätigten.

Die vorstehenden Versuche zeigen, dass man bei einer Dosis Physostigmin von etwa 2 Mgr. pro Kilo schon deutliche Wirkungen wahrzunehmen vermag. Während ein Kaninchen von 1100 Gramm Körpergewicht eine Gabe von 5 Mgr. übersteht und sich kaum darnach beruhigt hat, geht ein anderes Thier, das 1000 Gramm wog, an einer gleichen Dosis, nach einem kürzern Erregungs- und längern Lähmungsstadium, schliesslich zu Grunde. Man wird daher wohl annehmen dürfen, dass bei der subkutanen Anwendungsweise des schwefelsauren Physostigmin für Kaninchen etwa 5 Mgr. dieses Giftes pro Kilo Körpergewicht in den meisten Fällen als tödtliche anzusehen sei, worin mit den oben erwähnten Angaben von Harnack und Witcowski bei der verschiedenen Anwendungsmethode kein Widerspruch zu suchen ist. Dabei unterlasse ich nicht zu erwähnen, dass ich auch Thiere von gleicher Körperschwere eine noch etwas höhere Dosis habe überstehen sehen.

Nachdem nunmehr die minimal lethale Gabe für das Physostigmin festgestellt war, wurden weitere Versuche unternom-

men, ob durch dasselbe etwa die durch Strychnin bewirkten tetanischen Anfälle zu verhindern seien.

Einem 1200 Gramm wiegenden Kaninchen mit 144 Resp. wurden 2 h. 18 m. 5 Mgr. Physostigmin injicirt, wonach es sich einige Zeit ruhig verhielt. 2 h. 25 m. wurde es unruhig bei eintretender erhöhter Resp. und beginnender Erregung der Peristaltik. 2 h. 35 m. zeigten sich schon 160 Resp., als das Thier bei sich entwickelnder Salivation noch fortwährend mit grosser Anstrengung vom Platze fortzukommen suchte. 2 h. 40 m. hatte dasselbe noch 180 Resp., liess aber ausser heftiger Hin- und Herbewegung des Kopfes die grösste Ruhe wahrnehmen. Bei allmählig sich bemerkbar machenden fibrillären Zuckungen sank die Resp. rasch herunter und betrug 5 h. 55 m. noch 72. Um 3 h. erschien das Thier ganz ruhig und bekam daher 0,6 Mgr. Strychnin, wonach ausser den schon bestehenden fibrillären Zuckungen der starken Salivation und der Defäkation für einige Zeit nichts Auffallendes zu bemerken war. Die Resp. betrugen 60 und waren wegen des im Maule angehäuften Speichels schnarchend und mühsam. 3 h. 30 m. versuchte das Thier sich aufzurichten, was 15 Minuten später gelang. Es blieb noch kurze Zeit ruhig, bewegte sich dann aber allmählig mehr von der Stelle; 4 h. hatte die Salivation aufgehört, aber die Muskelzuckungen dauerten noch fort. Von der Zeit an erholte sich aber das Thier bei langsam steigender Resp. mehr und mehr.

In diesem Falle war es also gelungen, ein Kaninchen von einer einfachen Dosis Strychnin durch das angewandte Physostigmin zu retten, wobei ich vorweg anführen will, dass ich trotz des günstigen Erfolges doch wegen der sich zeigenden erschwerten Respiration, wegen des verhältnissmässig langen Erregungsstadiums und des während des folgenden Lähmungsstadiums fortbestehenden durchaus wachen Zustandes und der wenig herabgeminderten Reflexerregbarkeit ich mir für Versuche mit höhern Dosen Strychnin keine besondern Erfolge versprechen zu dürfen glaubte, wie auch die folgenden Resultate bestätigten.

Ein 1250 Gramm schweres Kaninchen mit 180 Resp. bekam 2 h. 20 m. 5 Mgr. Physostigmin, wonach die Resp. bis 2 h. 35 m. auf 100 herabging, als das Thier etwas Unruhe und vermehrte peristaltische Bewegungen vernehmen liess; alsbald folgte auch erhöhte Resp. die um 2 h. 45 m. 160 betrug. Bald nachher lag das Thier ruhig und lang gestreckt am Boden mit 120 Resp., weshalb 2 h. 55

m. 1,5 Mgr. Strychnin — 2fache lethale Dosis — gereicht wurde. Da das Thier nicht eingeschlafen war, zeigte es kurz nachher eine auf 150 erhöhte Resp. 3 h. 4 m. trat ein Anfall ein von 30 Sek. Dauer, dem noch einige kürzere Stosskrämpfe folgten. Die Resp. wurde jetzt mühsam und träge und verendete das Thier bald nachher.

Einem andern Kaninchen von 1200 Gramm Gewicht mit 120 Resp. wurde 2 h. 30 m. 5 Mgr. Physostigmin injicirt, worauf dasselbe ruhig verblieb und eine auf 80 verminderte Resp. zeigte, die um 2 h. 45 m. sich wieder zu heben anfing, als das Thier gleichzeitig grössere Unruhe und beginnende Muskelzuckungen beobachten liess.

Es begann 2 h. 50 m. bei 144 Resp. die Salivation, von welcher Zeit an bei abnehmender Resp. das Thier wieder ruhiger wurde. 3 h. bekam es dann 2 Mgr. — 3fache lethale Dosis — Strychnin, wonach sich noch einige Zeit Ruhe dann aber wieder grössere Erregung zeigte. 3 h. 10 m. wurden einzelne tetanische Zuckungen bemerkt, denen eine verlangsamte und erschwerte Resp. folgte, bis gegen 3 h. 15 m. der Tod des Thieres konstatirt wurde.

Die Sektion beider Thiere lieferte dasselbe Resultat: das Herz kontrahirte sich noch auf mechanische Reize; die Lungen waren in den obern Theilen kollabirt, in den untern hyperämisch und liessen mehrere kleine Extravasate erkennen. Die Leber und Milz waren stark mit Blut gefüllt; die Mesenterialgefässe und die Gefässe der Meningen waren ebenfalls hyperämisch.

Diese beiden Versuche geben den klarsten Beweis, dass man bei mehr als einfacher Dosis Strychnin nicht im Stande sein wird, dessen lebensgefährlichen Wirkungen durch Anwendung des Physostigmin fern zu halten. Es wirft sich nun die Frage auf, woran diese Thiere eigentlich zu Grunde gegangen seien, an Strychnin- oder Physostigminvergiftung? Nach meiner Ansicht wird man beiden Giften einen Antheil an dem ungünstigen Ausgange beimessen müssen. Die Tetanusanfälle waren nicht so heftig, dass sie würden vermuthlich den Tod allein herbeigeführt haben, und anderseits war in keinem Falle die tödtliche Dosis Physostigmin gereicht worden. Es ist daher wohl anzunehmen, dass bei der intensiven Wirkung des Physostigmin auf die Respiration, die Lungen bei dem Eintritte der tetanischen Anfälle schon der Art afficirt waren, dass sie nach dem Anfalle nicht mehr die genügende Leistungsfähigkeit

besassen. Während bei der Strychninvergiftung mit Chloralbehandlung jedesmal dem Bedürfniss entsprechend nach einem Anfalle eine erhöhte Respiration sich manifestirte und dieselbe nicht mehr wahrgenommen wurde wenn dass Thier schon durch vielfache langdauernde Krampfanfälle der Erschöpfung nahe stand, konnte dieser Umstand bei der Anwendung des Physostigmin nicht kontastirt werden, weil offenbar die Respirationsorgane unfähig geworden waren, dem während des Anfalles durch die cessirte Athmung eingetretenen Sauerstoffbedürfniss abzuhelfen.

Wir dürfen also bei dem unerwünschten tödtlichen Ausgange in diesen Versuchen nicht etwa an eine Cumulativwirkung beider Stoffe in derselben Richtung denken, sondern müssen uns den lethalen Ausgang erklären in Folge einer Affection der Respirationsorgane durch das Physostigmin, welche an sich zwar nicht lebensgefährlich sein würde, aber das betreffende Thier unfähig macht, noch andere durch das Strychnin herbeigeführte Schädlichkeiten zu überwinden. Wenn wir demnach sehen, dass das Physostigmin nur geringere bis zur einfach lethalen Dosis Stychnin unschädlich zu machen im Stande ist, dass man durch dieses Mittel wohl eine gewisse Ruhe für einige Zeit und mässige Lähmungserscheinungen herbeizuführen, aber die Sensibilität nicht sehr herabzusetzen und keinen tiefen Schlaf zu erzeugen vermag, dürfen wir unmöglich bei höhern Dosen Strychnin erwarten, durch dieses Mittel als Antidot weder die Tetanusanfälle abwehren, noch das Leben längere Zeit erhalten zu können. Wegen der in den meisten Fällen auftretenden, wenn auch nicht geradezu tödtlichen, doch äusserst schwerwiegenden Affektion der Lungen, wird das Physostigmin niemals einen besonders praktischen Werth als Antidot gegen Strychnin zu behaupten vermögen. Insbesondere muss bei Anwendung desselben in allen Fällen zu grosser Vorsicht gemahnt werden, weil es die bedenklichsten Erregungs- und Erschöpfungssymptome von Seiten der Respirationsorgane und somit durch dieselben eine drohende Gefahr für das Leben des betreffenden Individuums hervorzubringen im Stande ist.